



8

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 35/78, 7/06, 7/48 A61K 7/42		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/10804 (43) Date de publication internationale: 10 juin 1993 (10.06.93)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01105</p> <p>(22) Date de dépôt international: 27 novembre 1992 (27.11.92)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 91/14849 29 novembre 1991 (29.11.91) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LVMH RE-CHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F-92703 Colombes Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). DUMAS, Marc [FR/FR]; 54, rue de l'Industrie, F-92700 Colombes (FR).</p>		<p>(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.</i></p>	
<p>(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A BLACK HOREHOUND EXTRACT</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION COSMÉTIQUE OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT DE BALLOTE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A black horehound extract is used to prepare a cosmetic or pharmaceutical composition, particularly a dermatological composition, for promoting skin pigmentation, preventing or delaying the growth of grey hairs, treating pigmentary disorders, reducing triglyceride levels in fat cells, and preventing the build-up of body fat such as in cellulite. The composition may particularly be used effectively to promote skin or hair pigmentation and a reduction in the build-up of body fat such as in cellulite.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation d'un extrait de ballote. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation d'un extrait de ballote pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs, à traiter les désordres de la pigmentation; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite. L'invention permet ainsi en particulier de favoriser de manière efficace la pigmentation de la peau ou des cheveux ou la réduction des accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures
publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	CR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant un extrait de Ballote

05

La présente invention concerne essentiellement une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, contenant un extrait de ballote, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, ou à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes et son procédé de fabrication.

La présente invention concerne aussi l'utilisation d'un extrait de ballote pour la préparation d'une telle composition cosmétique ou pharmaceutique, en particulier destinée à traiter les troubles de la pigmentation ou pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes.

Les plantes du genre ballote font partie de la famille des Labiéées, des régions tempérées. On peut citer, par exemple, *Ballota nigra* (LINN.) ou *Ballota foetida* ou encore Marrube noir (en anglais "black horehound"). Il s'agit d'une plante vivace commune qui se rencontre surtout dans les lieux incultes, le long des haies, de chemins ou des murs. Elle possède une odeur fortement désagréable. On peut encore citer *Ballota lanata*, cultivée dans les jardins; et *Ballota suavelens* ou ballote odorante, préconisée comme emmanagogue et anti-hystérique.

La tradition attribue à la ballote des propriétés tonique, stomachique, antispasmodique, calmante, dépurative, diurétique, vermifuge, résolutive et détersive.

La présente invention est basée sur la découverte que les extraits de ballote, provenant de la plante entière, et notamment des parties aériennes et en particulier des tiges et des feuilles, présentent des propriétés biologiques intéressantes utilisables dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Il a notamment été observé par les inventeurs que ces extraits possédaient de façon inattendue une activité stimulante de la mélanogénèse, au niveau des mélanocytes présents dans la peau ou les follicules pileux, notamment ceux du cuir chevelu, et permettaient ainsi de

favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, ainsi que de réaliser un traitement des désordres de la pigmentation de la peau et des cheveux en favorisant plus particulièrement la biosynthèse de mélanine. De très bons résultats dans ce domaine ont 05 été obtenus avec des extraits de la plante entière, et notamment des parties aériennes et en particulier des tiges et des feuilles de ballote.

Egalement, il a été observé par les inventeurs que les extraits précités de ballote possédaient de façon inattendue une 10 activité réduisant la quantité de triglycérides dans les adipocytes, notamment en inhibant leur synthèse au niveau de ces cellules. Ces extraits permettent ainsi d'éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite, et sont ainsi particulièrement utiles pour préparer des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, 15 amincissantes.

La présente invention a donc pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment 20 dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la préparation d'une nouvelle formulation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique 25 présentant une bonne activité de stimulation de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes présents dans la peau ou dans les follicules pileux, notamment ceux du cuir chevelu.

La présente invention a encore pour but de fournir une solution au nouveau problème technique consistant en la fourniture 30 d'un extrait de plante particulièrement aisément à obtenir, qui présente en lui-même une bonne activité stimulante de la mélanogénèse, au niveau des mélanocytes présents dans la peau ou les follicules pileux, sans avoir à réaliser l'isolement d'une substance active quelconque, ces procédés d'isolement étant en général longs et 35 coûteux.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la préparation d'une nouvelle formulation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique présentant une bonne activité réduisant la quantité de triglycérides dans les adipocytes, en permettant ainsi d'éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite.

La présente invention a encore pour but de fournir une solution au nouveau problème technique consistant en la fourniture d'un extrait de plante particulièrement aisé à obtenir, qui présente lui-même une bonne activité réduisant la quantité de triglycérides dans les adipocytes, sans avoir à réaliser l'isolement d'une substance active quelconque, ces procédés d'isolement étant généralement longs et coûteux.

Tous ces nouveaux problèmes techniques sont résolus pour la première fois par la présente invention d'une manière satisfaisante, utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement de l'accumulation graisseuse dans l'organisme, telle que la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif une quantité cosmétiquement ou pharmaceutiquement efficace d'un extrait de ballote, éventuellement dans un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Dans la présente description et les revendications, on entend par "quantité cosmétiquement ou pharmaceutiquement efficace" une quantité au moins égale à la quantité minimale qui est nécessaire pour observer un effet significatif, respectivement cosmétique ou pharmaceutique.

Avantageusement, l'extrait de ballote est choisi parmi les extraits de *Ballota nigra*, de *Ballota lanata* et de *Ballota suavelens*.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, l'extrait de ballote est choisi parmi un extrait de la plante entière, et un extrait des parties aériennes, en particulier essentiellement des tiges et des feuilles.

05 Selon une autre caractéristique, l'extrait de ballote précité est un extrait obtenu avantagieusement par un procédé comprenant au moins une étape d'extraction avec par exemple un solvant choisi parmi le groupe constitué par l'eau, les alcools comportant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tels que le méthanol, 10 l'éthanol ou le propanol, un mélange hydroalcoolique de ces alcools, les solvants chlorés comportant 1 ou 2 atomes de carbone tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, les esters organiques comportant de préférence 3 à 6 atomes de carbone tels que l'acétate d'éthyle. D'une façon plus générale, on peut utiliser 15 également comme solvant, des solvants organiques tels que les hydrocarbures aromatiques, notamment le benzène, le toluène ou le xylène, des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques halogénés, des éthers dialcoyliques, des dialcoylcétones, des alcanols, des acides carboxyliques et leurs esters ou d'autres solvants, comme 20 le diméthylformamide, le dioxane, le tétrahydrofurane et le diméthylsulfoxyde, ou encore le gaz carbonique supercritique. Le rapport de la matière végétale à l'agent d'extraction peut être choisi dans une large gamme, toutefois il est généralement compris entre 1:5 et 1:20 parties en poids, et il est préférentiellement de 25 1:10 environ. L'extraction s'effectue à des températures comprises entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant utilisé pour l'extraction. Une technique intéressante d'extraction est la technique dite d'extraction au Soxhlet.

Mais on peut également, de manière simple, effectuer 30 l'extraction à reflux sous pression atmosphérique normale pendant 2 à 4 h, après avoir éventuellement laissé macérer la matière végétale à froid pendant 2 à 4 h dans le solvant d'extraction.

En fin d'extraction, la phase contenant l'extrait est filtrée, puis concentrée et/ou évaporée à sec sous pression réduite 35 ou par lyophilisation.

On obtient ainsi un extrait selon l'invention.

D'une façon générale, la concentration des extraits utilisés conformément à la présente invention, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, exprimée en poids sec est comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, de préférence entre 0,01 % et 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon la présente invention, peuvent être préparées sous des formes convenant à divers modes d'administration. En particulier, elles peuvent se présenter sous une forme destinée à l'administration superficielle sur la peau ou le cuir chevelu, telle qu'une crème, un gel, un lait ou une lotion, afin de favoriser la pigmentation de la peau, de prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs.

Ainsi, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon l'invention trouvent diverses applications en cosmétologie ou en pharmacie notamment en dermatologie, en particulier lorsque la restauration de la pigmentation normale ou son augmentation est recherchée.

Par exemple, ces compositions peuvent être utilisées comme produits solaires pour accélérer ou intensifier le bronzage, ce qui, outre l'avantage esthétique souvent recherché, permet de renforcer les défenses naturelles contre le rayonnement ultraviolet par l'augmentation du taux de mélanine dans l'épiderme. Ces compositions peuvent encore être utilisées, par exemple sous forme de crèmes, pour donner à la peau un aspect plus hâlé, ou encore, sous forme de lotions, pour la prévention ou le ralentissement de l'apparition des cheveux blancs. Par ailleurs, en dermatologie, les compositions selon la présente invention peuvent être utilisées comme agents thérapeutiques, seules ou en association avec d'autres médicaments, en particulier en administration topique dans le traitement des dysfonctionnements des mélanocytes.

En ce qui concerne l'action chez les mélanocytes, il a pu être mis en évidence que les extraits selon l'invention permettaient de favoriser la différenciation des mélanocytes, c'est-à-

dire de favoriser l'obtention de mélanosomes plus matures ou mieux différenciés dans des cultures de mélanocytes humains.

Une application particulièrement intéressante réside dans une application de ces extraits selon l'invention dans une méthode de traitement de mélanocytes en culture, notamment de mélanocytes humains normaux en culture, en vue de leur faire acquérir des caractères de maturation convenables pour leur utilisation ultérieure.

En particulier, l'utilisation ultérieure peut consister en des greffe de mélanocytes chez l'homme, notamment pour traiter certains troubles de la pigmentation, tels que le vitiligo.

Par ailleurs, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon l'invention trouvent aussi diverses applications en cosmétologie ou en pharmacie notamment en dermatologie, notamment en administration topique, pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes. On sait en particulier que la synthèse des triglycérides par les adipocytes va de pair avec le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite. Ainsi, les extraits selon l'invention trouvent une application particulièrement intéressante dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, amincissantes, en vue de la prévention ou du traitement des surcharges graisseuses, en particulier de la cellulite.

Avantageusement, les compositions amincissantes précitées contiennent en outre d'autres substances actives, telles que des xanthines, en particulier la caféine, un extrait de Lierre (*Hedera Helix*), ou un extrait de Coleus, en particulier de *Coleus forskolii*.

Avantageusement, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques selon l'invention destinées à l'administration topique sont avantageusement formulées avec un excipient particulier jouant le rôle de vecteur de pénétration, c'est-à-dire un agent favorisant la pénétration et la diffusion au niveau des structures cutanées concernées tel que ceux utilisés couramment dans les domaines de la cosmétologie et de la dermo-pharmacie comme par exemple, l'alcool éthylique, un glycol, en particulier le glycérol ou le propylène-

glycol, l'acide oléique, le laurocapram, ou une huile essentielle, notamment le menthol ou l'eucalyptol.

Selon un mode de réalisation avantageux, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention, destinée plus particulièrement à la pigmentation de la peau ou des cheveux, contient en outre une xanthine, en particulier la 1-méthylxanthine, la 3-méthylxanthine, la 3-isobutylméthylxanthine ou la théophylline, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 2%, et encore de préférence comprise entre 0,01% et 0,5%, par rapport au poids total de la composition.

Selon un autre mode de réalisation, en particulier applicable dans le cadre d'une activation de la pigmentation de la peau ou des cheveux, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre de la tyrosine ou l'un de ses dérivés tel que le tyrosinate de glucose, la N-malyltyrosine, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 10%, par rapport au poids total de la composition.

Selon encore un autre mode de réalisation, en particulier applicable dans le cadre d'une activation de la pigmentation des cheveux, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre au moins une autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi les vitamines, en particulier les vitamines B, la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants, tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papille, tel que défini dans le document EP-A-272 920, des hydrolysats de kératine, des oligoéléments tels que zinc, sélénium, cuivre, des inhibiteurs de 5- α -réductase, tels que progestérone, cyprotérone acétate, minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, 1,4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N, N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou encore un extrait de Serenoa repens.

Selon encore un autre mode de réalisation, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes, incorporant ou non l'extrait de Ballota nigra précédemment défini.

Selon un deuxième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs, à traiter les désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un extrait de ballote tel que précédemment défini dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un extrait de ballote, tel que précédemment défini, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs, à traiter les désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite.

Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne encore un procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique d'une insuffisance ou de désordres de la pigmentation, caractérisé en ce qu'il comprend l'application d'une quantité efficace d'au moins un extrait de ballote tel que précédemment défini, avantageusement incorporé dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, de préférence sur les zones concernées de la peau ou du cuir chevelu d'un être humain, afin de rétablir une pigmentation normale de la peau ou des cheveux et/ou pour augmenter cette pigmentation.

Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne encore un procédé de traitement de mélanocytes en culture, notamment de mélanocytes humains en culture, en vue de leur faire acquérir des caractères de maturation convenables pour une utilisation ultérieure, caractérisé en ce qu'il comprend la culture

desdits mélanocytes dans un milieu de culture comprenant une quantité efficace d'au moins un extrait de ballote pendant une période de temps suffisante pour obtenir une différenciation des mélanocytes.

05 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique consistant en des greffes de mélanocytes chez un mammifère, de préférence chez l'homme, caractérisé en ce qu'on greffe des mélanocytes, notamment des mélanocytes humains, qui ont subi une différenciation par culture en présence d'une quantité efficace de différenciation d'au moins un extrait de ballote tel que précédemment défini.

10 Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes d'un mammifère, en particulier d'un être humain, caractérisé en ce qu'il comprend l'application à titre préventif ou curatif sur les zones à traiter, d'une quantité efficace pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, en particulier pour inhiber leur synthèse par ces cellules, d'au moins un extrait de ballote tel que précédemment défini, éventuellement dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

15 L'invention couvre encore un procédé de prévention ou du traitement des surcharges graisseuses, en particulier de la cellulite, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur les zones du corps d'un mammifère, en particulier d'un être humain, souffrant de surcharges graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite, d'une quantité efficace pour obtenir la réduction desdites surcharges graisseuses, d'au moins un extrait de ballote tel que précédemment défini, éventuellement dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

20 Dans tous les aspects précédents, l'extrait de ballote, tel que précédemment défini, peut être utilisé en présence de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, incorporant ou non ledit extrait. Il est précisé que l'expression "incorporant" couvre le cas où l'extrait est totalement incorporé

et celui ou une certaine quantité seulement de cet extrait est incorporée dans les phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans les liposomes.

Le terme "lipidique" dans l'expression "phase lamellaire lipidique" couvre toutes les substances comprenant une chaîne carbonée dite grasse, comportant généralement plus de 5 atomes de carbone, cette substance étant habituellement dénommée "lipide".

Selon l'invention, on utilise à titre de lipide, pour former les phases lamellaires lipidiques, ou les liposomes, des lipides amphiphiles, c'est-à-dire constitués de moléculaires possédant un groupe hydrophile indifféremment ionique ou non ionique et un groupe lipophile, ces lipides amphiphiles étant susceptibles de former des phases lamellaires lipidiques ou des liposomes, en présence d'une phase aqueuse, selon la quantité d'eau dans le mélange.

En particulier, parmi ces lipides, on peut citer : les phospholipides, les phosphoaminolipides, les glycolipides, les alcools gras polyoxyéthylénés, les esters de polyol éventuellement polyoxyéthylénés. De telles substances sont par exemple constituées par une lécithine d'oeuf ou de soja, une phosphatidyle-sérine, une sphingomyéline, un cérébroside ou un stéarate de polyglycérol oxyéthyléné.

De préférence, selon l'invention, on utilise un mélange lipidique constitué d'au moins un lipide amphiphile et d'au moins un lipide hydrophobe tel que stérol, comme le cholestérol ou le β -sitostérol. La quantité, exprimée en mole, de lipide hydrophobe ne doit généralement pas être supérieure à la quantité de lipide amphiphile, et de préférence elle ne doit pas être supérieure à 0,5 fois cette quantité.

L'incorporation en des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes, des composés ou des extraits contenant ces composés, utilisés conformément à la présente invention, peut être réalisée selon des techniques de préparation connues, décrites par exemple dans le document EP-B1-0 087 993 = US-A-4 508 703, éventuellement en combinaison avec le document EP-B1-0 107 559 = US-A-4 621 023.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence à plusieurs exemples donnés simplement à titre d'illustration.

05 En effet, la présente invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits et illustrés. C'est ainsi, par exemple, qu'elle couvre également une composition cosmétique ou dermatologique destinée à prévenir ou ralentir le blanchiment des sourcils ou des cils.

10 Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

EXEMPLE 1

Obtention d'un extrait méthanolique de ballote

15 On traite à reflux pendant 3 h 500 g de parties aériennes de *Ballota nigra* composées essentiellement de tiges et de feuilles, avec 5 L environ de méthanol.

On filtre les extraits méthanoliques et on évapore le filtrat sous pression réduite, puis on lyophilise. On obtient ainsi 20 l'extrait méthanolique de *Ballota nigra* appelé extrait I₁.

EXEMPLE 2

Obtention d'un extrait à l'acétate d'éthyle de ballote

En opérant comme décrit à l'exemple 1, mais en utilisant 25 comme solvant de l'acétate d'éthyle, on obtient un extrait d'acétate d'éthyle de *Ballota nigra* dénommé extrait I₂.

EXEMPLE 3

Incorporation d'un extrait de plantes entières de ballote dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes

Un extrait de plantes entières de *Ballota nigra* obtenu en opérant comme décrit à l'exemple 1, mais en utilisant les plantes entières, dénommé extrait I₃, est incorporé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes selon la 35 technique de préparation suivante :

on pèse :

- Lécithine de soja : 1,8 g
- β -sitostérol : 0,2 g
- extrait de Ballota nigra lyophilisé I₃ : 0,03 g

05

Ces constituants sont dissous dans un mélange constitué de 25 ml de dichlorométhane et 10 ml de méthanol.

On évapore le mélange ainsi obtenu dans un ballon rotatif
10 à température de 60°C sous pression réduite.

Le film lipidique ainsi obtenu est alors repris et dispersé sous agitation dans de l'eau distillée qsp 50 g, à température ambiante pendant 12 h.

La suspension de vésicules lipidiques obtenue est ensuite
15 homogénéisée par un traitement aux ultrasons pendant 10 min à 4°C,
sous puissance de 150 W.

La taille moyenne des liposomes ainsi obtenus est d'environ 140 nm.

Selon une variante de réalisation avantageuse, on gélifie
20 ensuite cette suspension en la mélangeant à 50 g de gel de Carbopol[®] 940 à 1,25 % préparé séparément de façon classique. On obtient ainsi 100 g environ d'une suspension gélifiée de liposomes encapsulant, au moins partiellement, l'extrait de ballote, dont la concentration est d'environ 0,030 % par rapport au poids total de
25 la suspension.

Ce gel est appelé "composition I₄" et peut être utilisé tel quel dans le cadre de l'invention.

EXEMPLE 4

30. Mesure de l'efficacité d'extraits de ballote selon l'invention sur des mélanocytes en culture.

Protocole :

Des mélanocytes murins S91 ensemencés à raison de
10⁵ cellules par boîte sont cultivés dans du milieu EMEM complété
35 en acides aminés non essentiels et contenant également 1 % de

05 sérum de veau foetal et 0,08 µg/ml de Mitomycine C. 24 h après l'ensemencement, le milieu de culture est remplacé par du milieu frais sans Mitomycine C, comprenant uniquement du milieu EMEM complémenté, 1 % de sérum de veau foetal et, le cas échéant, le produit à tester solubilisé dans du DMSO, à la concentration d'environ 40 mg/ml.

10 Six jours après ensemencement, on prélève les cellules que l'on isole par centrifugation et on récupère le culot cellulaire que l'on dissout dans de la soude 0,5 N, en proportion suffisante pour obtenir essentiellement la même concentration en poids de cellules par millilitre de solution finale.

15 On procède à la lecture de la densité optique de la solution obtenue sur un spectrophotomètre à 405 nm, ce qui permet d'évaluer la quantité de mélanine formée par comparaison à la densité optique d'une solution de mélanine de concentration connue.

On procède également au comptage des cellules, et on calcule la quantité de mélanine formée pour 10^6 cellules.

20 Les extraits I₁ et I₂ de Ballota nigra ont été testés, à diverses concentrations en microgrammes (µg) par millilitre, ce qui est également mentionné aux tableaux I et II ci-après.

Par ailleurs, il a été vérifié par un test équivalent que les mélanocytes utilisés dans les présents essais répondent positivement à la bêta-MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone).

25 L'efficacité E des produits testés sur la stimulation de la mélanogénèse est calculée par la formule suivante :

$$E = \frac{q_p - q_0}{q_0} \times 100$$

30 dans laquelle les grandeurs q représentent les quantités de mélanine formée pour 10^6 cellules :

q_p : culture recevant le produit à tester

q_0 : culture témoin ne recevant aucun produit.

L'efficacité E des extraits testés à différentes concentrations, calculée selon la formule ci-dessus, respectivement avec :

a) l'extrait I_1 de l'exemple 1 figure au tableau I ci-après, ou

b) avec l'extrait I_2 de l'exemple 2 figure au tableau II ci-après.

Les essais ayant été effectués avec trois boîtes par concentration et par produit, les valeurs figurant aux tableaux I et II relatives au nombre de cellules par boîte et à la quantité de mélanines exprimée en microgrammes (μg) (pour 10^6 cellules), sont des valeurs moyennes.

L'étude statistique par le test t de Student compare les résultats entre les cultures témoin et les cultures traitées par les produits selon l'invention.

S = significatif à 5 %,

NS = non significatif à 5 %.

TABLEAU I

20

Test avec l'extrait I_1 de *Ballota nigra* (parties aériennes)

Concentration extrait I_1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	nombre de cellules + écart type par boîte $\times 10^{-3}$	Mélanine μg pour 10^6 cellules	Efficacité E (%)	Signifi-
				cavité
0 (témoin)	82 + 8	55 + 4	0	-
2,5	81 + 2	57 + 4	+ 3	NS
10	76 + 4	62 + 3	+ 12	NS
25	77 + 4	66 + 6	+ 20	S
30	100	75 + 7	+ 29	S

TABLEAU II

Test avec l'extrait I₂ de Ballota nigra (parties aériennes)

05	Concentration extrait I ₂ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	nombre de cellules \pm écart type par boîte $\times 10^{-3}$	Mélanine μg pour 10^6 cellules	Efficacité E (%)	Signifi- cativité t
	0 (témoin)	80 \pm 6	53 \pm 4	0	-
10	2,5	70 \pm 11	62 \pm 2	+ 16	S
	10	67 \pm 5	72 \pm 3	+ 35	S
	25	70 \pm 7	73 \pm 11	+ 37	S

15 Il résulte à partir des tableaux I et II ci-dessus que les extraits selon l'invention stimulent, à des doses non cyto-toxiques, la production de mélanine dans une proportion significative, ce qui représente un résultat tout à fait inattendu pour un homme de l'art.

20 Par ailleurs, il a été également mis en évidence que les extraits de ballote selon l'invention favorisent la différenciation mélanocytaires par formation, au sein des mélanocytes, d'un plus grand nombre de mélosomes matures, transférables aux kératino-cytes.

25

EXEMPLE 5

Mise en évidence de l'activité des produits de l'invention sur la différenciation des mélanocytes en culture

Il est connu que le processus de pigmentation de l'épiderme cutané implique la différenciation des mélanocytes situés dans la couche basale de l'épiderme. Au cours de cette différenciation, on distingue généralement quatre stades (I à IV) correspondant à l'accumulation du pigment, c'est-à-dire la mélanine, au sein des mélosomes (organites cellulaires de stockage et de transfert de la mélanine). Le stade IV (le plus coloré) est le stade final de chargement en pigment des mélosomes, que l'on

considère de ce fait comme étant matures. On sait également que c'est à ce stade que la mélanine contenue dans les mélanosomes est transférée aux kératinocytes situés à un niveau supérieur de l'épiderme, au travers des prolongements dendritiques des mélanocytes.

05

Description de l'essai :

Des mélanocytes humains normaux isolés classiquement d'un lifting de femme de 50 ans, sont mis en culture au jour J=0, dans du milieu M 199 (GIBCO) complet, comprenant 10 % V/V de sérum de veau foetal et supplémenté en facteurs de croissance classiques.

Au jour J=3, on ajoute dans le milieu de culture 10 µg/ml de l'extrait de ballotte I₂ (à l'acétate d'éthyle) de l'exemple 2, solubilisé dans du DMSO.

Au jour J=6, le milieu est renouvelé par un milieu de composition identique, contenant également 10 µg/ml de l'extrait I₂.

Au jour J=9, les cellules sont incluses dans de la résine EPON 812[®] (di et tri-glycidyléther de glycérol), disponible chez LADD, Vermont, USA. Les blocs de résine sont ensuite coupés en coupes ultrafines au moyen d'un microtome. L'ultrastructure des cellules peut ainsi être observée en microscopie électronique à transmission.

Parallèlement, une culture témoin de mélanocytes a été réalisée à partir de la même source et dans les mêmes conditions, si ce n'est qu'à partir du jour J=3, aucun extrait n'a été ajouté à la culture, seul du DMSO a été ajouté à la même concentration, soit à 0,1 % en volume.

L'observation en microscopie électronique montre que la culture témoin présente principalement des mélanosomes de stades I et II. De plus, au niveau des mélanocytes, le système réticulo-endothélial et l'appareil de Golgi apparaissent peu actifs.

Par contre, la culture traitée présente de nombreux mélanosomes parvenus aux stades III et IV, dans la majorité des cellules. Le système réticuloendothélial et l'appareil de Golgi des cellules, au niveau desquels se produit la synthèse de la tyrosinase, sa glycosylation et la formation des vésicules de sécrétion

de la mélanine, sont très développés, et donc très actifs. L'ensemble de ces caractéristiques traduit l'existence de mélanocytes différenciés, notamment dans la mesure où ils possèdent de nombreux mélanosomes matures, aux stades III et IV.

05 Ainsi, la mise en évidence d'un mécanisme d'action des extraits de ballotte permet, d'une part, d'expliquer l'activité des compositions selon l'invention favorisant la pigmentation cutanée, et d'autre part, autorise la mise en oeuvre d'un procédé pour obtenir en culture des mélanocytes plus différenciés avec des mélanosomes de maturité élevée, ces mélanocytes pouvant être ensuite utilisés dans des greffes pour traiter certains troubles de la pigmentation, tels que le vitiligo.

EXEMPLE 6

15 Mise en évidence de l'activité inhibitrice des produits de l'invention vis-à-vis de l'accumulation des triglycérides dans les adipocytes

20 Les triglycérides, qui constituent une réserve énergétique importante de l'organisme, sont formés à partir du glycérol et d'acides gras, dans la paroi intestinale, le foie et les tissus adipeux.

Ainsi, les surcharges graisseuses de l'organisme sont liées directement à l'accumulation de triglycérides dans les adipocytes.

25 Par ailleurs, il est connu que certaines lignées de fibroblastes en culture, en particulier la lignée 3T3-L1, sont capables de se différencier en adipocytes lorsque les conditions de culture sont permissives (par exemple selon la technique décrite par Teruo Kawada et al., dans Comp. Biochem. Physiol. (1990) vol. 96A, N.2, pp. 323-326).

30 Ainsi, pour mettre en évidence l'activité inhibitrice des produits de l'invention sur l'accumulation de triglycérides dans les adipocytes, une culture de cette lignée a été réalisée dans des conditions permettant leur différenciation en adipocytes, en présence de glucose marqué ^{14}C , et en présence ou non de produit selon l'invention.

Le glycérol utilisé par les cellules pour la synthèse des triglycérides provient indirectement de la glycolyse du glucose. Ainsi, dans les conditions du test réalisé, il suffira de mesurer la radioactivité des triglycérides extraits à la fin de l'expérience, pour apprécier l'accumulation des triglycérides par les adipocytes.

Au jour J=0, on ensemence par 2×10^5 cellules/boîte de la lignée 3T3-L1 (disponibles chez ATCC, référence CCL 92-1), des boîtes de Pétri de diamètre 35 mm contenant 2 mL de milieu de culture constitué de milieu EMEM complet contenant 10 % V/V de sérum de veau foetal.

Au jour J=1, le milieu de culture est remplacé par celui utilisé au jour J=0, auquel on a ajouté les agents de différenciation, à savoir 100 µg/ml d'isobutylméthylxanthine (IBMX) et 15 0,1 µg/ml de dexaméthasone, de la mitomycine-C et du ^{14}C -glucose à la concentration de 0,5 µCi/ml. De plus, ce milieu de culture contient les produits à tester, à l'exception du milieu correspondant aux cultures témoins.

Au jour J=7, on extrait par de l'heptane les triglycérides présents dans les cultures. Pour cela, les cellules en culture sont d'abord décallées de leur boîte, de façon classique au moyen d'une solution de trypsine. La suspension cellulaire ainsi obtenu est alors lysée par addition d'une quantité suffisante de réactif de Dole (Dole V.P. et al., Journal of Biological Chemistry (1960) vol. 235, N.9, pp. 2595). On ajoute ensuite de l'eau, puis de l'heptane à la préparation, ce qui permet d'obtenir deux phases : l'une aqueuse et l'autre organique constituée d'heptane. Cette dernière, contenant les triglycérides présents dans la culture, est alors collectée, et sa radioactivité est déterminée en scintillation liquide, par exemple au moyen d'un appareil du type KONTRON BETA V[®].

La mesure de la radioactivité des extraits obtenus à partir des cultures contenant le produit de l'invention, comparée à celle des cultures témoins, permet donc d'évaluer l'inhibition de l'accumulation des triglycérides, ceux-ci étant formés à partir du glucose radioactif non extrait par l'heptane.

Ainsi, on calcule l'activité A des produits de l'invention selon la formule suivante :

05

$$A = \frac{R_t - R_p}{R_t} \times 100$$

10

R_t représentant la radioactivité des extraits de triglycérides des cultures témoins, exprimées en cpm (coups par minute), et

15

R_p représentant celle des cultures en présence du produit selon l'invention, exprimée également en cpm.

Le produit de l'invention ayant fait l'objet du présent essai est constitué par l'extrait méthanolique I_1 de ballote, obtenu selon l'exemple 1.

20

Le tableau III ci-après présente les résultats de l'activité inhibitrice de l'extrait I_1 à deux valeurs différentes de concentration dans les cultures.

TABLEAU III

25

30

I_1 (μ g/ml)	Radioactivité R (cpm)	Activité A	Significativité t
50	14 199 \pm 409	44,2 %	S
10	20 434 \pm 907	19,8 %	S
Témoin	25 463 \pm 1 890	0	

35

La significativité des résultats a été calculée par le test t de Student, avec $p < 0,05$.

Il apparaît clairement à la lecture de ce tableau que la présence de l'extrait I_1 selon l'invention inhibe significativement de manière importante l'accumulation de triglycérides dans les adipocytes en culture.

35.

Ainsi, les produits de l'invention peuvent être utilisés avantageusement comme principe actif dans des compositions cosmétiques.

tiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, en vue de la prévention ou du traitement des surcharges graisseuses, en particulier de la cellulite.

On donnera ci-après divers exemples de formulation de compositions cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique.

EXEMPLE 7

Lotion favorisant la pigmentation des cheveux :

10

- extrait I ₁ (exemple 1).....	0,15 g
- propyléneglycol.....	5 g
- Crémophor RH40 [®]	1 g
- éthanol.....	30 g
- excipient aqueux parfumé qsp	100 g

15

Appliquer la lotion sur les cheveux à raison de 1 ml deux fois par jour pendant 6 mois pour l'obtention d'un effet de pigmentation significatif.

20

EXEMPLE 8

Gel favorisant le bronzage

La préparation du gel est réalisée à partir de deux phases, respectivement A et B, suivantes :

1) Phase A

- extrait I ₂ (exemple 2).....	0,1 g
- malyltyrosine.....	2 g
- propyléneglycol.....	4 g
- glycérol.....	0,5 g
- crémophor RH40 [®]	1 g
- éthanol.....	25 g
- excipient aqueux parfumé qsp	50 g

35

2) Phase B

gel de Carbopol 940^R à 1,25 %..... 50 g

On ajoute progressivement la phase A dans la phase B et
05 on mélange avec un agitateur à hélice jusqu'à dispersion complète.

On obtient ainsi un gel favorisant le bronzage de la peau, qui peut être appliqué avant ou pendant l'exposition solaire.

EXEMPLE 910 Composition amincissante

- extrait de ballote selon l'invention (exemple 1)..... 0,1 g
- alcool à 96 %..... 32 g
- Carbopol 941^(R) 2,5 g
15 - excipient aqueux avec conservateur q.s.p. 100 g

On dissout tout d'abord l'extrait de ballote dans l'alcool, puis le tout est incorporé à un excipient gélifié contenant le Carbopol.

20 On obtient ainsi une composition amincissante qui peut être appliquée sur les zones à traiter.

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telle que la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif une quantité cosmétiquement ou pharmaceutiquement efficace d'un extrait de ballote éventuellement dans un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de ballote est choisi parmi les extraits de *Ballota nigra*, de *Ballota lanata* et de *Ballota suavelens*.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extrait de ballote est choisi parmi un extrait de la plante entière, et un extrait des parties aériennes, en particulier essentiellement des tiges et des feuilles.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait de ballote précité est un extrait avantageusement obtenu par un procédé comprenant au moins une étape d'extraction avec par exemple un solvant choisi parmi le groupe constitué par l'eau, les alcools comportant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tels que le méthanol, l'éthanol ou le propanol, un mélange hydroalcoolique de ces alcools, les solvants chlorés comprenant 1 ou 2 atomes de carbone, tels que le chloroforme ou le dichlorométhane, les esters organiques comportant de préférence 3 à 6 atomes de carbone, tels que l'acétate d'éthyle.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la concentration en extrait de ballote précité, exprimée en poids sec, est comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, de préférence entre 0,01 % et 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, destinée plus particulièrement à la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce que la composition contient en

outre une xanthine, en particulier la 1-méthylxanthine, la 3-méthylxanthine, la 3-isobutylméthylxanthine ou la théophylline, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001 % et 2%, et encore de préférence comprise entre 0,01% et 0,5%, par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, en particulier pour favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce que la composition contient en outre de la tyrosine ou l'un de ses dérivés tels que le tyrosinate 10 de glucose, la N-malyltyrosine, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 10%, par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins une autre 15 substance active, à une concentration efficace, choisie parmi les vitamines, en particulier les vitamines B, la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants, tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papille, des hydrolysats de kératine, des oligoéléments tels que zinc, sélénium, cuivre, 20 des inhibiteurs de 5- α -réductase, tels que progestérone, cyprotérone acétate, minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, 1,4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N, N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou encore un extrait de *Serenoa repens*.

25 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins une substance active, à une concentration efficace, choisie parmi une xanthine, en particulier la caféine, un extrait de lierre (*Hedera Helix*), ou un extrait de Coleus, en particulier de *Coleus forskohlii*.

30 10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que, lorsqu'elle est destinée à l'administration topique, ladite composition comprend un excipient particulier jouant le rôle de vecteur de pénétration, c'est-à-dire un agent favorisant la pénétration et la diffusion au niveau des structures cutanées concernées tel que ceux utilisés dans les 35 domaines de la cosmétologie et de la dermo-pharmacie comme par

exemple l'alcool éthylique, un glycol en particulier le glycérol ou le propylèneglycol, l'acide oléique, le laurocapram ou une huile essentielle notamment le menthol ou l'eucalyptol.

11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition est sous une forme destinée à l'administration superficielle sur la peau ou le cuir chevelu, en particulier sous forme de crème, de gel, de lait ou de lotion.

12. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes incorporant ou non l'extrait de Ballota nigra précité.

13. Procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs ; à traiter les désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que précédemment défini à la revendication 2 ou 3, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

14. Utilisation d'un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux revendications 2 à 5, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau, à prévenir ou ralentir l'apparition des cheveux blancs ou à traiter les désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux ; à réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes, à éviter le développement d'accumulations graisseuses dans l'organisme, telles que la cellulite.

15. Procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique d'une insuffisance ou de désordre de la pigmentation, caractérisé en ce qu'il comprend l'application d'une quantité efficace d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux

revendications 2 à 5, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, de préférence sur les zones concernées de la peau ou du cuir chevelu d'un être humain, afin de rétablir une pigmentation normale de la peau ou des cheveux et/ou pour augmenter cette pigmentation.

16. Procédé de traitement de mélanocytes en culture, notamment de mélanocytes humains en culture, en vue de leur faire acquérir des caractères de maturation convenables pour une utilisation ultérieure, caractérisé en ce qu'il comprend la culture desdits mélanocytes dans un milieu de culture comprenant une quantité efficace d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux revendications 2 à 5, pendant une période de temps suffisante pour obtenir une différenciation des mélanocytes.

17. Procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique consistant en des greffes de mélanocytes chez un mammifère, de préférence chez l'homme, caractérisé en ce qu'on greffe des mélanocytes, notamment des mélanocytes humains, qui ont subi une différenciation par culture en présence d'une quantité efficace de différenciation d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux revendications 2 à 5.

18. Procédé de traitement cosmétique ou thérapeutique pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes d'un mammifère, en particulier d'un être humain, caractérisé en ce qu'il comprend l'application à titre préventif ou curatif sur les zones à traiter, d'une quantité efficace pour réduire la quantité de triglycérides dans les adipocytes en particulier pour inhiber leur synthèse par ces cellules, d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux revendications 2 à 5, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

19. Procédé de prévention ou de traitement des surcharges graisseuses, en particulier de la cellulite, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur les zones du corps d'un mammifère, en particulier d'un être humain souffrant de surcharges graisseuses

dans l'organisme, telles que la cellulite, d'une quantité efficace pour obtenir la réduction desdites surcharges graisseuses d'au moins un extrait de ballote, en particulier tel que défini aux revendications 2 à 5, éventuellement incorporé dans un excipient, 05 véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 92/01105

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K35/78; A61K7/06; A61K7/48; A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 11, 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 91790a, SAVONA, GIUSEPPE ET AL. '13-HYDROXYBALLONIGROLIDE, A NEW DITERPENOID FROM BALLOTA LANTA' page 795 ; see abstract & vol. 17, no. 12, 1978 pages 2132 - 2133 "PHYTOCHEMISTRY"</p> <p>---</p>	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 March 1993 (29.03.93)Date of mailing of the international search report
06 April 1993 (06.04.93)Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/01105

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15, 17-19 are directed to a diagnostic method practiced on the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/01105

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61K35/78; A61K7/06; A61K7/48; A61K7/42

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté⁹III. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ¹¹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 11, 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 91790a, SAVONA, GIUSEPPE ET AL. '13-HYDROXYBALLONIGROLIDE, A NEW DITERPENOID FROM BALLOTA LANATA' page 795 ; voir abrégé & vol. 17, no. 12, 1978, pages 2132 - 2133 'PHYTOCHEMISTRY'</p> <p>-----</p>	

¹¹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹^{"A"} document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent^{"E"} document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date^{"L"} document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)^{"O"} document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens^{"P"} document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée^{"T"} document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe où la théorie constituant la base de l'invention^{"X"} document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive^{"Y"} document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.^{"Z"} document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 MARS 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.04.93

Administration chargée de la recherche internationale.

Signature du fonctionnaire autorisé

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

REMPG G.L.E.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR92/01105

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°^s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque:
Bien que les revendications 15, 17-19 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit (à la composition).
2. Les revendications n°^s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n°^s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^s:
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^s.

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.